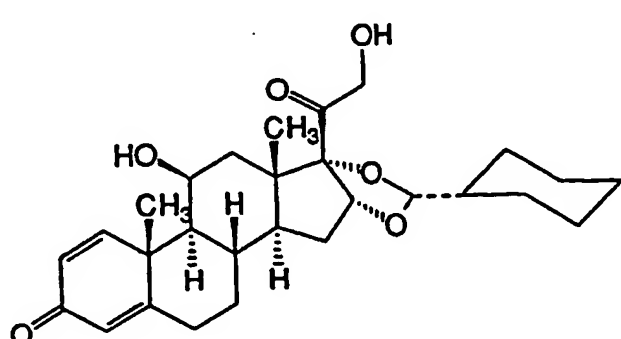


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07J 71/00, A61K 31/58		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/22899
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	13. Oktober 1994 (13.10.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01015		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 31. März 1994 (31.03.94)			
(30) Prioritätsdaten: 1023/93-1 2. April 1993 (02.04.93) CH		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Bye-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM- SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). FLOCKERZL, Dieter; Ackerweg 26, D-7867 Allensbach (DE). RIEDEL, Richard; Durlasbach 7, D-88339 Bad Waldsee (DE). POSTIUS, Stefan; Austrasse 4b, D-78467 Konstanz (DE). STOECK, Michael; Aachweg 46, D-78315 Radolfzell (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). ZECH, Karl; Am Guckenbühl 17, D-78465 Konstanz (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUTTERER, Beate [DE/DE]; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE).			
(54) Title: NEW PREDNISOLONE DERIVATES			
(54) Bezeichnung: NEUE PREDNISOLONDERIVATE			
 <p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract			
Epimers of the compound having the formula (I) are disclosed, both in their pure form and mixed in any desired mix ratio.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft die Epimeren der Verbindung der Formel (I) in reiner Form sowie Gemische dieser Epimeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis.			

BEST AVAILABLE COPY

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Montenegro	VN	Vietnam

## Neue Prednisolonderivate

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Prednisolonderivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

### Bekannter technischer Hintergrund

In der DE-OS 41 29 535 werden Pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetal-21-ester offenbart, die am cyclischen Acetalring einen Butyl-, Isopropyl-, sec.-Butyl-, Cyclohexyl- oder Phenylrest tragen, und deren C-21-Hydroxylgruppe durch einen Acetyl- oder Isobutyrylrest acyliert ist.

### Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgenden erfindungsgemäßen Verbindungen, die sich von den Verbindungen der DE-OS 41 29 535 durch den fehlenden Acylrest an der C-21-Hydroxylgruppe unterscheiden, überraschende und vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind die Epimeren der Verbindung der Formel I (siehe beiliegendes Formelblatt) in reiner Form sowie Gemische dieser Epimeren in jedem beliebigen Mischungsverhältnis.

Die Epimeren der Verbindung der Formel I können durch die Formeln Ia und Ib (siehe beiliegendes Formelblatt) charakterisiert werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man 16-Hydroxyprednisolon mit Cyclohexanaldehyd umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise in

geeigneten Lösungsmitteln wie Ethern, z.B. Dioxan, Diisopropylether, Estern, z.B. Essigsäureethylester, halogenierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid, Chloroform, nitrierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Nitromethan, oder ohne Lösungsmittel, unter Zusatz von katalytischen oder auch größeren Mengen Säure, wie Mineralsäuren, z.B. Perchlorsäure, Chlorwasserstoffsäure, Tetrafluorborsäure, oder Sulfonsäuren, z.B. Methansulfonsäure, bei Temperaturen von vorzugsweise 0 bis 60°C. Bevorzugt wird die Umsetzung zum Epimerengemisch (Formel I) in Dioxan oder Essigsäureethylester mit 70 %iger Perchlorsäure oder 85 %iger Tetrafluorborsäure bei 0°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Umsetzung von 16-Hydroxyprednisolon mit Cyclohexanaldehyd liefert in der Regel ein Epimerengemisch, wobei durch geeignete Variation der Reaktionsbedingungen die Umsetzung so gesteuert werden kann, daß überwiegend ein bestimmtes Epimer entsteht.

Zur überwiegenden Herstellung des R-Epimeren (Formel Ia) werden beispielsweise folgende Bedingungen bevorzugt: Halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Nitromethan mit Methansulfonsäure bei Raumtemperatur bis 40°C, oder 35-70 %ige Perchlorsäure bei 0°C bis Raumtemperatur. Eine weitere Möglichkeit zur überwiegenden Herstellung des R-Epimeren besteht in der Behandlung des Epimerengemisches (Formel I) mit 70 %iger Perchlorsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, bei 0°C (Epimerisierung).

Die überwiegende Herstellung des S-Epimeren (Formel Ib) wird mit Hilfe von Chlorwasserstoffgas in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan bei 0°C bis Raumtemperatur erreicht.

Sofern ein Epimer in reinerer Form gewünscht wird, als dies aufgrund der Reaktionsbedingungen erzielbar ist, können der Umsetzung geeignete Trenn- und Reinigungsschritte, wie beispielsweise präparative HPLC, nachgeschaltet werden.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

### Beispiele

1. 500 mg (1,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 5 ml Nitromethan suspendiert und mit 33  $\mu$ l (0,38 mmol) 70 %iger Perchlorsäure und 195  $\mu$ l (1,6 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt. Nach 4,5 h Rühren bei Raumtemperatur (Epimerenverhältnis in der Reaktionsmischung R/S = 55/45, HPLC-Gehalt 95 %) wird die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Nitromethan gewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 440 mg (70 %), Epimerenverhältnis R/S = 57/43 (bestimmt über HPLC, stationäre Phase ODS Hypersil, mobile Phase Wasser/Ethanol = 60/40).

2. 2,0 g (5,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 20 ml Nitromethan suspendiert und mit 0,88 ml (10,2 mmol) 70 %iger Perchlorsäure und 0,78 ml (6,4 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur (Epimerenverhältnis in der Reaktionsmischung R/S = 73/27, HPLC-Gehalt 95 %) wird wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Ausbeute: 1,96 g (78 %), Epimerenverhältnis R/S = 76/24.

3. 2,0 g (5,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 10 ml Nitromethan suspendiert und 1,5 ml (17,4 mmol) 70 %ige Perchlorsäure und anschließend 0,8 ml (6,6 mmol) Cyclohexanaldehyd zugetropft. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur (Epimerenverhältnis in der Reaktionsmischung R/S = 92/8, HPLC-Gehalt 98 %) und arbeitet auf wie in Beispiel 1. Ausbeute: 2,2 g (88 %), Epimerenverhältnis R/S = 92/8.

4. 2,0 g (5,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 20 ml Nitromethan suspendiert und mit 3,52 ml (41 mmol) 70 %iger Perchlorsäure und 0,78 ml (6,4 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäure-ethylester = 1/1 chromatographiert ( $R_f=0,5$ ). Ausbeute: 1,0 g (40 %), Epimerenverhältnis R/S = 89/11.

5. 20 g (53 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 300 ml Chloroform suspendiert, mit 8,0 ml (66 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt und unter Kühlung im Eisbad 17,6 ml (205 mmol) 70 %ige Perchlorsäure zugetropft. Nach 2,5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Sodalösung gegeben, die organische Phase mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Epimerenverhältnis im Rohprodukt R/S = 85/15). Der Rückstand wird in warmem Ethanol gelöst, bis zur Trübung mit Wasser versetzt, im Eisbad gekühlt und der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 20,2 g (81 %), Epimerenverhältnis R/S = 85/15.

6. 5,0 g (13,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 4,4 ml (51,2 mmol) 70 %iger Perchlorsäure versetzt und 2,1 ml (17,3 mmol) Cyclohexanaldehyd zugetropft. Nach 1,25 h wird das Reaktionsgemisch auf Sodalösung gegeben, die organische Phase mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Rohausbeute quantitativ, HPLC-Gehalt 96 %, Epimerenverhältnis R/S = 89/11.

7. 300 g (797 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 3.0 l Essigsäureethylester suspendiert, mit 120 ml (991 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt und innerhalb von 20 Min. 150 ml (1,75 mol) 70 %ige Perchlorsäure zugetropft. Nach 1 h Rühren wird die Lösung mit 250 g Natriumcarbonat versetzt und mit 1,5 l Wasser ausgerührt. Die Wasserphase wird mit Essigsäureethylester, die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird im Vakuum langsam eingeeengt, der entstehende Feststoff abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 282 g (75 %), Epimerenverhältnis R/S = 58/42.

8. 10,0 g (26,6 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden unter Kühlung im Eisbad in 100 ml Dioxan suspendiert, mit 8,8 ml (102,4 mmol) 70 %iger Perchlorsäure versetzt und innerhalb von 45 Min. 3,7 ml (30,5 mmol) Cyclohexanaldehyd zugetropft. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur, neutralisiert mit Sodalösung und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt (Epimerenverhältnis im Rohprodukt R/S 49/51). Der Rückstand wird in warmem Ethanol

nol aufgenommen und durch Zugabe von Wasser und Kühlung im Eisbad fraktionierend kristallisiert. 1. Fraktion: 8,5 g, Epimerenverhältnis R/S 60/40. 2. Fraktion: 2,5 g, Epimerenverhältnis R/S = 27/73. Gesamtausbeute: 11 g (88 %).

9. 0,5 g (1,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden bei Raumtemperatur in 20 ml Diisopropylether suspendiert und mit 190  $\mu$ l (1,56 mmol) Cyclohexanaldehyd und 440  $\mu$ l (5,1 mmol) 70 %iger Perchlorsäure versetzt. Nach 45 Min. wird die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester versetzt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Rohausbeute quantitativ; HPLC-Gehalt 95 %, Epimerenverhältnis R/S = 57/43.

10. 2,0 g (5,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden bei Raumtemperatur in 20 ml Nitromethan suspendiert und mit 1,4 ml (21,5 mmol) Methansulfonsäure und 0,78 ml (6,4 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt. Die Lösung wird 3 h bei 40°C gerührt und nach Abkühlen mit Methylenchlorid verdünnt. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird wie in Beispiel 4 chromatographiert. Ausbeute: 1,7 g (68 %), Epimerenverhältnis R/S = 85/15.

11. 5,0 g (13,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 50 ml Methylenchlorid suspendiert, unter Kühlung im Eisbad mit 3,45 ml (53,1 mmol) Methansulfonsäure versetzt und innerhalb von 10 Min. 1,95 ml (16,1 mmol) Cyclohexanaldehyd zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt dann 3 h bei 40°C. Die Lösung wird mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Rohprodukt quantitativ, HPLC-Gehalt 96 %, Epimerenverhältnis R/S = 85/15.

12. 10,0 g (26,6 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden unter Kühlung im Eisbad in 60 ml 70 %iger Perchlorsäure suspendiert und innerhalb von 10 Min. mit 3,7 ml (30,5 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren unter Eiskühlung wird auf eisgekühlte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat ge-

trocknet und im Vakuum eingeengt (Epimerenverhältnis im Rohprodukt R/S = 93/7). Der Rückstand wird wie in Beispiel 8 gereinigt. 1. Fraktion: 2,1 g, Epimerenverhältnis R/S = 94,5/5,5, 2. Fraktion: 6,56 g, Epimerenverhältnis R/S = 96/4, 3. Fraktion: 1,29 g, Epimerenverhältnis R/S = 91,5/8,5. Gesamtausbeute: 9,95 g (79,5 %).

Bei entsprechender Umsetzung der Edukte in 50 bzw. 35 %iger Perchlorsäure wird im Rohprodukt ein Epimerenverhältnis von R/S = 95/5 bzw. 81/19 erhalten.

13. 5,0 g (13,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden unter Kühlung im Eisbad in 80 ml Dioxan suspendiert, mit 2,5 ml 85 %iger Tetrafluorborsäure in Diethylether versetzt und innerhalb von 10 Min. 1,95 ml (16,1 mmol) Cyclohexanaldehyd zugegeben. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, gießt dann auf Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird wie in Beispiel 4 chromatographiert. Ausbeute: 4,0 g (64 %), Epimerenverhältnis R/S = 47/53.

14. 100 mg (0,27 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 5 ml Nitromethan suspendiert, mit 50 µl 85 %iger Tetrafluorborsäure in Diethylether und 35 µl (0,29 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Epimerenverhältnis der Reaktionsmischung R/S = 80/20, HPLC-Gehalt 96 %. Die Einstellung des Epimerenverhältnisses kann auch durch 30 Min. Erwärmen der Reaktionslösung auf 60°C erreicht werden.

15. 2,0 g (5,3 mmol) 16-Hydroxyprednisolon werden in 40 ml Dioxan suspendiert, unter Kühlung im Eisbad mit 760 µl (6,3 mmol) Cyclohexanaldehyd versetzt und innerhalb von 20 Min. 15 ml 14,8 %ige Chlorwasserstoffgas/Dioxanlösung zugetropft. Nach 2 h Rühren bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur wird auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird wie in Beispiel 4 chromatographiert. Ausbeute: 620 mg (25 %), Epimerenverhältnis R/S = 25/75.



16. 12,0 g (25,5 mmol) 16 $\alpha$ ,17-Cyclohexylmethylenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Verbindung I, Epimerenverhältnis R/S = 60/40) werden bei 0°C in 240 ml Methylenchlorid gelöst, mit 8,7 ml (101,1 mmol) 70 %iger Perchlorsäure versetzt und nach 40 Min. Rühren auf Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Man extrahiert die Wasserphase mit Methylenchlorid, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser und trocknet mit Magnesiumsulfat. Nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Verbindung I quantitativ zurückgewonnen mit einem Epimerenverhältnis von R/S = 90/10 (HPLC-Gehalt 98 %).

17. Eine Trennung der Epimeren (ausgehend von einem beliebigen Epimerengemisch) kann mit Hilfe von HPLC beispielsweise wie folgt erzielt werden:

Geräte: HP 1084B Liquid Chromatograph, HP 79850B LC Terminal und UV-Detektor; Säulenmaterial: Hypersil C18, 12  $\mu$ m, 250x20 mm; Eluent: Wasser (59 %) / Ethanol (41 %); Detektorwellenlänge: 242 nm; Probenkonzentration: 220 mg in 600  $\mu$ l DMSO + 3800  $\mu$ l Ethanol; Aufgabevolumen: 200  $\mu$ l = 10 mg Epimerengemisch; Fluß: 10 ml/min; Ofentemperatur: 40°C; erreichte Reinheit: R-Epimer 99,6 %, S-Epimer 99,4 %.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie sind generell für die Behandlung solcher Krankheitszustände geeignet, die durch steroidale Antiphlogistika therapiert werden können. Hierzu zählen in erster Linie Erkrankungen der Haut sowie des Respirationstraktes, aber auch entzündliche Darmerkrankungen sowie allergische Rhinitis/Conjunctivitis.

Im Bereich der Haut eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihrer antiphlogistischen, antiproliferativen, immunsuppressiven, antipruriginösen und vasokonstriktorisches Eigenschaften zur (insbesondere topischen) Behandlung von Dermatosen verschiedener Genese. Beispielsweise seien genannt: Allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Psoriasis (vulgaris), Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben und diskoider Lupus erythematoses.

Im Bereich des Respirationstraktes unterdrücken die erfindungsgemäßen Verbindungen nahezu sämtliche in der Wand der Atemwege ablaufende Entzündungsreaktionen, indem sie die Proliferation, Differenzierung, Migration und Aktivierung der Entzündungszellen sowie die Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen und PAF hemmen. Hierdurch verringern die erfindungsgemäßen Verbindungen die bronchiale Hyperreaktivität, vermindern die Schleimbildung, verbessern die mukoziliäre Clearance und verstärken (z.T. durch vermehrte Expression von  $\beta$ -Adrenozeptoren) die Wirkung von  $\beta$ -Sympathomimetika. Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in erster Linie (in inhalativer Form topisch appliziert) für die (Langzeit)therapie des Asthma bronchiale.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine geringe Toxizität, eine im wesentlichen topische Wirksamkeit, eine große therapeutische Breite, eine langanhaltende Wirkung und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus. Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt inhalativ appliziert. Hierzu werden

diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für stark wirksame Glucocorticoide üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-1 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,2 und 2 mg pro Tag. Die übliche (Erhaltungs-)Dosis bei systemischer Therapie liegt bei etwa 10 mg pro Tag, wobei im Fall schwerer Asthmaanfälle sowie insbesondere beim Status asthmaticus auch wesentlich höhere Dosen (z.B. 250-500 mg i.v.) zur Anwendung gelangen können.

### Pharmakologie

Versuchsdurchführung zur Erfassung der lokalen und systemischen Wirkung der zu testenden Verbindungen auf die Granulationsgewebsbildung nach Watte-Implantation bei der Ratte (Cotton-pellet-Methode):

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (jeweils 8-16 Tiere je Dosis; Gewicht je Tier: 180-230 g) erhalten in Isofluran-Narkose und unter sterilen Bedingungen im Schulterblattbereich beidseitig je 1 Wattekügelchen (Hersteller: Firma Hartmann/Heidenheim; Wattekügelchen Gr. 2, Nr. 4865/2) von  $13,0 \pm 0,5$  mg subcutan implantiert. Vor Versuchsbeginn werden in die für die Implantation in die linke Körperseite vorgesehenen Wattekügelchen jeweils alkoholische Lösungen (0,05 ml/Pellet; 96 %-iger Alkohol) der zu prüfenden Verbindungen instilliert. Zum Zeitpunkt der Implantation sind die Pellets trocken, d.h. die Substanzen haben sich auf den Wattefäden niedergeschlagen. Die Pellets der rechten Körperseite werden unbehandelt implantiert.

Im Verlauf von 7 Tagen bilden sich aufgrund des Fremdkörperreizes Granulome. Diese werden am 8. Tag aus den getöteten Tieren vorsichtig, d.h. unter Schonung der Bindegewebskapsel, exstirpiert, getrocknet (15 h bei 120°C) und gewogen. Durch Abzug des Gewichtsanteils der Wattekügelchen erhält man die Menge des neugebildeten Granulationsgewebes.

Als Maß für die antiproliferative Wirkung einer Verbindung dient die prozentuale Minderung des mittleren Granulom-Trockengewichtes einer behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (= 100 %).

An den linken Granulomen erfaßt man die lokale, an den rechten die systemische Wirkung einer Verbindung.

Zur Erfassung der systemischen Corticoidwirkung wurden auch die Frischgewichte von Thymus und Nebenniere bestimmt.

Tabelle

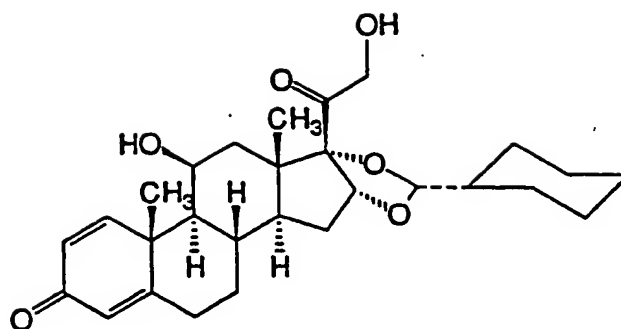
Antiproliferative Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach lokaler Verabreichung im chronischen Entzündungsmodell - gemessen am Einfluß auf die Granulationsgewebsbildung nach sc. Watte-Implantation (sog. Cotton-pellet-Test) -

Verbindung	Dosis 1 x (mg je Tier) lokal*	Hemmung der Granulations- gewebsbildung %	p (Signifikanz)	n (Zahl der Tiere)
Ia	0,2	69	< 0,001	8
Ib	0,2	32	< 0,001	8

\* instilliert ins linke Pellet

Patentansprüche

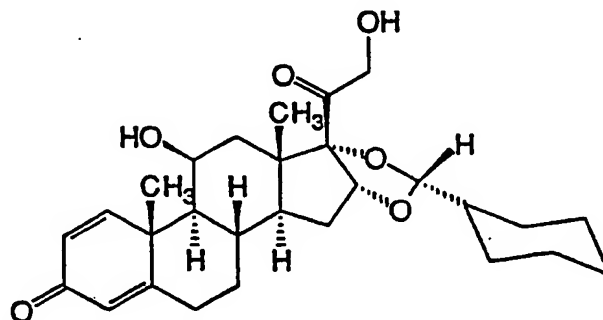
## 1. Verbindung der Formel I



(I)

mit der chemischen Bezeichnung 16 $\alpha$ ,17-(22R,S)-Cyclohexylmethylenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

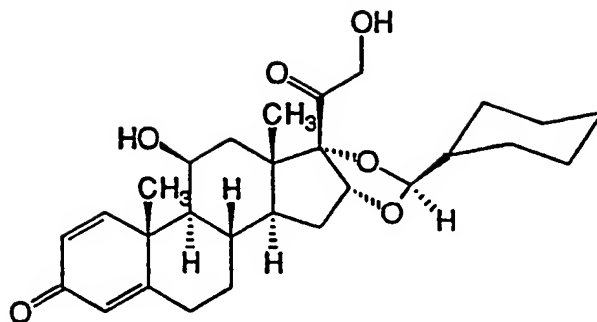
## 2. Verbindung der Formel Ia



(Ia)

mit der chemischen Bezeichnung 16 $\alpha$ ,17-(22R)-Cyclohexylmethylenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

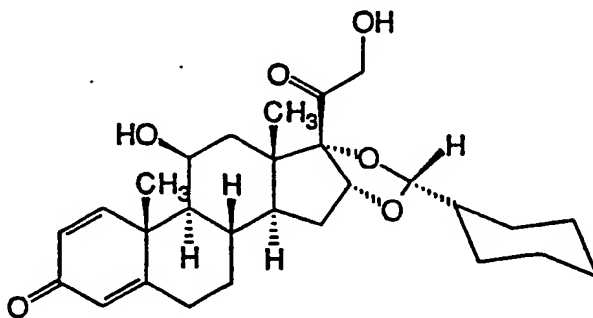
## 3. Verbindung der Formel Ib



(b)

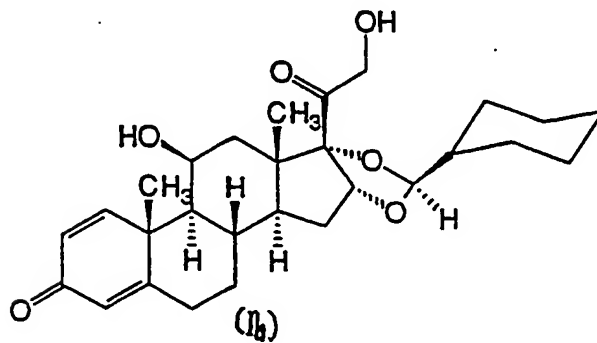
mit der chemischen Bezeichnung 16 $\alpha$ ,17-(22S)-Cyclohexylmethylenedioxy-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Formel I für ein Epimerengemisch der Verbindungen Ia



(Ia)

und Ib





in jedem beliebigen Mischungsverhältnis steht.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 16-Hydroxyprednisolon mit Cyclohexanaldehyd umsetzt.

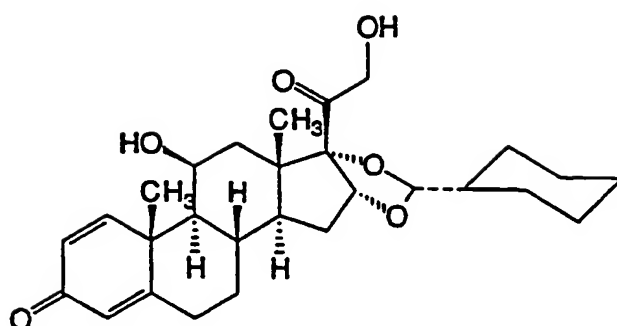
6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 als Epimerengemisch der Verbindungen Ia und Ib nach Anspruch 2 und 3 in jedem beliebigen Mischungsverhältnis.

7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel Ia nach Anspruch 2.

8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel Ib nach Anspruch 3.

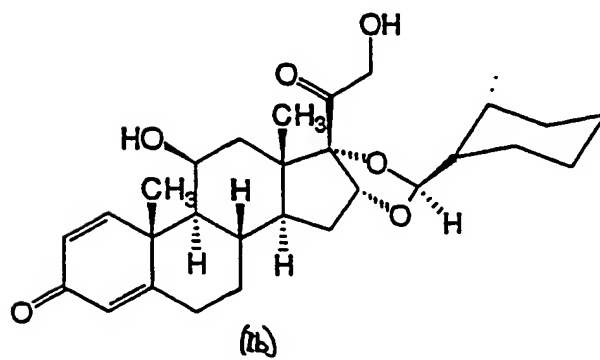
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder 3 zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Haut, Erkrankungen des Respirationstraktes, entzündlichen Erkrankungen des Darmes sowie der allergischen Rhinitis/Conjunctivitis.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Haut, Erkrankungen des Respirationstraktes, entzündlichen Erkrankungen des Darmes sowie der allergischen Rhinitis/Conjunctivitis.



The chemical structure shows a steroid nucleus with several modifications. At the 3-position, there is a carboxylic acid group (-COOH). At the 10-position, there is a methyl group (-CH<sub>3</sub>). At the 13-position, there is a hydroxyl group (-OH). At the 14-position, there is a methyl group (-CH<sub>3</sub>). At the 17-position, there is a cyclohexyl ether group (-O-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>). The stereochemistry is indicated by wedges and dashes: the 10-methyl group is dashed, the 13-hydroxyl group is wedged, the 14-methyl group is dashed, and the 17-cyclohexyl ether group is wedged. The cyclohexyl ring is shown in a chair conformation.

(la)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter Application No  
 PCT/EP 94/01015

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 5 C07J71/00 A61K31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB,A,2 247 680 (ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES S.A.) 11 March 1992 cited in the application see examples V,VI ---	1-10
Y	US,A,2 990 401 (S. BERNSTEIN ET AL) 27 June 1961 see example 10 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 1994

Date of mailing of the international search report

10.08.94

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter application No

PCT/EP 94/01015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2247680	11-03-92	AU-B- 649472	26-05-94
		AU-A- 8368691	12-03-92
		BE-A- 1005876	22-02-94
		CA-A- 2050812	08-03-92
		CH-A- 683343	28-02-94
		DE-A- 4129535	12-03-92
		ES-B- 2034893	01-01-94
		FR-A- 2666585	13-03-92
		JP-A- 4257599	11-09-92
		LU-A- 88001	01-06-92
		NL-A- 9101472	01-04-92
<hr/>			
US-A-2990401		NONE	
<hr/>			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Intern  Aktenzeichen  
 PCT/ 94/01015

 A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 5 C07J71/00 A61K31/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GB,A,2 247 680 (ESPECIALIDADES LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES S.A.) 11. März 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele V,VI ---	1-10
Y	US,A,2 990 401 (S. BERNSTEIN ET AL) 27. Juni 1961 siehe Beispiel 10 -----	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Juli 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10. 08. 94

 Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. Publizierungszeichen

PCT/EP 94/01015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A-2247680	11-03-92	AU-B- 649472	26-05-94
		AU-A- 8368691	12-03-92
		BE-A- 1005876	22-02-94
		CA-A- 2050812	08-03-92
		CH-A- 683343	28-02-94
		DE-A- 4129535	12-03-92
		ES-B- 2034893	01-01-94
		FR-A- 2666585	13-03-92
		JP-A- 4257599	11-09-92
		LU-A- 88001	01-06-92
		NL-A- 9101472	01-04-92
-----			
US-A-2990401		KEINE	
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**